

REC'D 15 NOV 2000

WIPO

PCT

PCT/JP00/06401
10/088232
20.09.00

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/640-1

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月20日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第264845号

出願人

Applicant(s):

富士写真フイルム株式会社

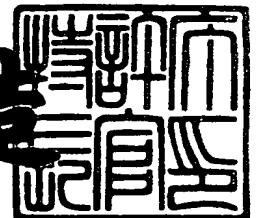
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月27日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3087549

【書類名】 特許願

【整理番号】 99320M

【提出日】 平成11年 9月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D209/00

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 西垣 純爾

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社足柄研究所内

【氏名】 中村 剛希

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9800464

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

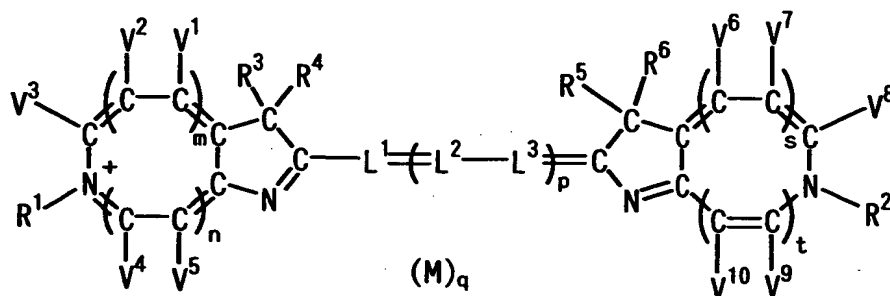
【発明の名称】 アザメチン化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) :

【化 1】

一般式 (I)



(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立にアルキル基を示し； R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 はそれぞれ独立にアルキル基を示すが、 R^3 と R^4 、及び／又は R^5 と R^6 は互いに結合してそれらが結合する炭素原子とともに飽和の炭素環を形成してもよく； V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、及び V^{10} はそれぞれ独立に水素原子又は一価の置換基を示し、これらのうち隣接する2つの基は互いに結合して環を形成してもよく； L^1 、 L^2 、及び L^3 は置換又は無置換のメチン基を示し； m 、 n 、 s 、及び t は0又は1を示し、ただし $m+n=1$ かつ $s+t=1$ であり； p は1、2、又は3を示し； M は対イオンを示し； q は分子の電荷を中和するのに必要な数を示す)で表わされるアザメチン化合物。

【請求項 2】 R^1 及び R^2 のうち少なくとも一つが被標識化合物と共有結合し得る反応性基で置換されたアルキル基である請求項 1 に記載のアザメチン化合物。

【請求項 3】 R^1 及び R^2 のうち少なくとも一つが被標識化合物中のアミノ基、ヒドロキシル基、又はチオール基と共有結合し得る活性エステル基で置換されたアルキル基である請求項 1 に記載のアザメチン化合物。

【請求項 4】 R^1 及び R^2 のうち少なくとも一つがカルボキシル基で置換された

アルキル基である請求項 1 に記載のアザメチン化合物。

【請求項 5】 請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載のアザメチン化合物を含む蛍光標識試薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、DNA の配列決定や蛍光免疫測定法による生理活性物質の測定などに用いる蛍光標識試薬として有用なアザメチン化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

DNA の配列決定や免疫測定法による生理活性物質等の測定には従来よりラジオアイソトープで標的物質を標識する方法が用いられてきたが、この方法は安全性や試薬の保存性などの面で問題があり、この方法に変わって蛍光色素で標的物質を標識する方法が種々研究されている。蛍光標識試薬に求められる性能としては、(1) 高い蛍光量子収率を有すること、(2) 高い分子吸光係数を有すること、(3) 水溶性で、かつ水性溶媒中で凝集して自己消光を起こさないこと、(4) 加水分解を受けにくいこと、(5) 光分解が起こりにくいこと、(6) バックグラウンド蛍光の影響を受けにくいこと、(7) 標的物質と共有結合を生じさせる反応性置換基が導入されていることなどが挙げられる。

【0003】

蛍光標識試薬として古くから知られているフルオレセインイソチオシアネート (FITC)、ローダミンイソチオシアネートは高い蛍光量子収率を有するものの、分子吸光係数が低く、また励起及び発光波長が 500 nm - 600 nm であるため、例えばプロッティングに用いるメンブレンのバックグラウンド蛍光の影響を受けやすいという欠点がある。

【0004】

分子吸光係数の高い色素としては、例えば米国特許第 5 4 8 6 6 1 6 号明細書、特開平 2 - 1 9 1 6 7 4 号公報、同 5 - 2 8 7 2 0 9 号公報、同 5 - 2 8 7 2 6 6 号公報、同 8 - 4 7 4 0 0 号公報、同 9 - 1 2 7 1 1 5 号公報、同 7 - 1 4 5

1 4 8 号公報、同 6 - 2 2 2 0 5 9 号公報に記載されたシアニン色素、Journal of Fluorescence, 5, 231 ページ (1995 年) に記載されたバルビツール酸オキソノール等のポリメチン色素が知られているが、これらは水に溶けにくく、また溶解しても加水分解が生じる等の問題がある。また、色素同士の分子間相互作用が強いために水性媒体中で凝集体を生じ、そのため蛍光の自己消光が観測される場合が多い。

【0 0 0 5】

また、特開平 2 - 1 9 1 6 7 4 号公報等に記載されているシアニン色素は比較的安定な発色団にスルホン酸基を導入することで水溶性を付与し、かつ凝集体の形成を抑制した優れた色素であるが、蛍光量子収率が十分に高いとは言えず、またスルホン酸基の導入により色素の合成が困難になるという問題点があった。このような状況から、蛍光が強い特性に加えて、水溶性が高く安定で凝集による蛍光消光が起こらない蛍光色素の開発が求められていた。

【0 0 0 6】

蛍光が強いその他の色素骨格として、英国特許第 8 7 0, 7 5 3 号明細書に記載されたアザインドレニンシアニン色素の例があるが、該特許には水溶性、凝集性、水溶液安定性等、蛍光標識試薬に必須の特性に関する記載が無く、さらには標的物質と共有結合を生じさせる反応性置換基を導入した例も記載されていないことから、このアザインドレニンシアニン色素の蛍光標識試薬としての適性は全く未知であった。また、特開平 4 - 3 5 8 1 4 3 号公報、同 3 - 1 3 5 5 5 3 号公報、同 1 - 2 8 0 7 5 0 号公報、欧州特許第 3 4 1 9 5 8 号公報には、アザインドレニンシアニンを写真用途に適用した例が示されているが、これらはアザインドレニンシアニンの吸収特性を利用したものであり、発光特性に着目してそれを積極的に利用したものではなかった。

【0 0 0 7】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

本発明の課題は、DNA の配列決定や蛍光免疫測定法による生理活性物質の測定などに用いる蛍光標識試薬として有用な色素化合物を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行い、下記の一般式 (I) で表され

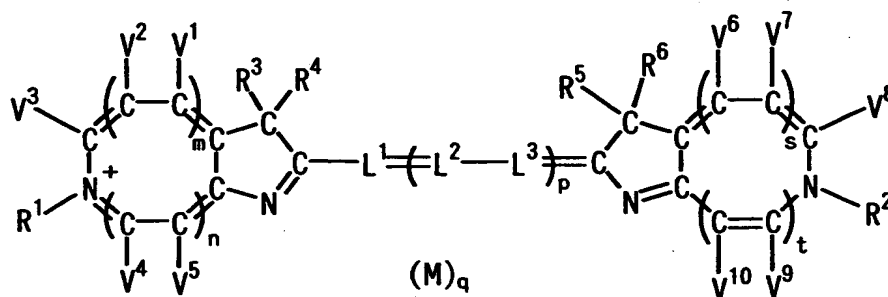
る化合物が所望の性質を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明は、下記一般式 (I) :

【化 2】

一般式 (I)



(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立にアルキル基を示し； R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 はそれぞれ独立にアルキル基を示すが、 R^3 と R^4 、及び／又は R^5 と R^6 は互いに結合してそれらが結合する炭素原子とともに飽和の炭素環を形成してもよく； V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、及び V^{10} はそれぞれ独立に水素原子又は一価の置換基を示し、これらのうち隣接する2つの基は互いに結合して環を形成してもよく； L^1 、 L^2 、及び L^3 は置換又は無置換のメチン基を示し； m 、 n 、 s 、及び t は0又は1を示し、ただし $m+n=1$ かつ $s+t=1$ であり； p は1、2、又は3を示し； M は対イオンを示し； q は分子の電荷を中和するのに必要な数を示す) で表わされるアザメチン化合物を提供するものである。

【0009】

この発明の好ましい態様によれば、 R^1 及び R^2 のうち少なくとも一つが被標識化合物と共有結合し得る反応性基で置換されたアルキル基である上記一般式 (I) で表されるアザメチン化合物； R^1 及び R^2 のうち少なくとも一つが被標識化合物中のアミノ基、ヒドロキシル基、又はチオール基と共有結合し得る活性エステル基で置換されたアルキル基である上記一般式 (I) で表されるアザメチン化合物

； R^1 及び R^2 のうち少なくとも一つがカルボキシル基で置換されたアルキル基である上記一般式（I）で表されるアザメチン化合物が提供される。

【0 0 1 0】

また、別の観点からは、上記一般式（I）で表されるアザメチン化合物を含む蛍光標識試薬；上記一般式（I）で表されるアザメチン化合物により蛍光標識された物質、好ましくは上記一般式（I）で表されるアザメチン化合物により蛍光標識された診断用物質；上記一般式（I）で表されるアザメチン化合物により蛍光標識された診断用物質を含む診断用医薬；上記一般式（I）で表されるアザメチン化合物により蛍光標識された診断用物質を用いて診断を行う方法；上記診断用医薬の製造のための上記一般式（I）で表されるアザメチン化合物の使用が本発明により提供される。

【0 0 1 1】

【発明の実施の形態】

本明細書において、アルキル基又はアルキル部分を含む置換基（例えばアルコキシ基など）のアルキル部分は、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、特に言及しない場合を除き、炭素原子数が1～20程度である。 R^1 及び R^2 が示すアルキル基は同一でも異なってもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。 R^1 及び R^2 が示すアルキル基は、アルキル鎖上の任意の位置に1又は2個以上の置換基を有していてもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

【0 0 1 2】

R^1 及び R^2 が示すアルキル基上の置換基の種類は特に制限されないが、本発明の化合物を蛍光標識として被標識物質に導入するために、被標識物質との間で共有結合、イオン結合、水素結合などの結合を形成できる反応性置換基が導入されていることが好ましい（本明細書において「反応性置換基」とは、上記の特徴を有する置換基を意味する）。

【0013】

R^1 及び R^2 が示すアルキル基上に導入可能な反応性置換基としては、例えば、サクシンイミジルエステル基、ハロゲン置換トリアジニル基、ハロゲン置換ピリミジニル基、スルホニルハライド基、 α -ハロアセチル基、マレイミジル基、アジリジニル基などを挙げることができる。これらの反応性置換基のほか、例えば、ハロゲン原子（本明細書において「ハロゲン原子」という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい）、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、リン酸基、スルホ基、ヒドロキシ基、アミノ基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、炭素原子数が1～8のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、炭素原子数が6～20のアリールオキシ基（例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基など）、炭素原子数が2～10のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基）、炭素原子数が6～20のアリールオキシカルボニル基（例えば、フェノキシカルボニル基など）、炭素原子数が2～10のアシル基（例えば、アセチル基、ピバロイル基など）、炭素原子数が2～8のアシルオキシ基（例えば、アセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基など）、炭素原子数が2～8のアシルアミノ基（例えば、アセチルアミノ基など）、炭素原子数が1～8のスルホニル基（例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基など）、炭素原子数が1～20のスルフィニル基（例えば、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、ベンゼンスルフィニル基など）、炭素原子数が1～8のスルホニルアミノ基（例えば、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基など）、炭素原子数が1～10のカルバモイル基（例えば、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、モリホリノカルバモイル基など）、炭素原子数が1～20の置換アミノ基（例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、アニリノ基、ジフェニルアミノ基など）、炭素原子数が2～10のスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、ピペリジノスルファモイル基など）、炭素原子数が0～15のアンモニウム基（例えば、トリメチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基など）、炭素原子数が0～15のヒドラジノ基（例えば、トリ

メチルヒドラジノ基など)、炭素原子数が1~15のウレイド基(例えば、ウレイド基、N,N-ジメチルウレイド基など)、炭素原子数が1~15のイミド基(例えば、スクシンイミド基など)、炭素原子数が1~20のアルキルチオ基(例えば、メチルチオ基、エチルチオ基など)、炭素原子数が6~20のアリールチオ基(例えば、フェニルチオ基、p-メチルフェニルチオ基、p-クロロフェニルチオ基、2-ピリジルチオ基、ナフチルチオ基など)、炭素原子数1~20の置換又は無置換のヘテロ環基(例えば、ピリジル基、5-メチルピリジル基、チエニル基、フリル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、2-ピラジル基など)、炭素原子数2~18の不飽和炭化水素基(例えば、ビニル基、エチニル基、1-シクロヘキセニル基、ベンジリジン基、ベンジリデン基など)、炭素原子数が6~20の置換若しくは無置換のアリール基(例えば、フェニル基、4-スルホフェニル基、2,5-ジスルホフェニル基、4-カルボキシフェニル基、ナフチル基など)、炭素原子数が1~20のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基など)が挙げられる。

【0014】

R^1 及び R^2 の好ましい例として、カルボキシル基、イソチオシアナート基、サクシンイミジルエステル基、スルホニルハライド基、 α -ハロアセチル基、又はマレイミジル基が置換した炭素原子数1~15のアルキル基、及びカルボキシル基、イソチオシアナート基、サクシンイミジルエステル基、スルホニルハライド基、 α -ハロアセチル基、又はマレイミジル基が置換した炭素原子数7~20のアリールアルキル基を挙げることができる。さらに好ましい例として、カルボキシル基、イソチオシアナート基、又はサクシンイミジルエステル基が置換した炭素原子数1~10のアルキル基を挙げることができる。

【0015】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 としては、例えば炭素原子数が1~20のアルキル基を用いることができ、アルキル基上の任意の位置に R^1 及び R^2 で例示した置換基(好ましくは反応性置換基を除く)を有していてもよい。また、 R^3 と R^4 とは互いに連結して飽和の炭素環を形成してもよく、 R^5 と R^6 とが互いに連結して飽和の炭素環を形成してもよい。飽和の炭素環としては、3~8員環、好ましくは5又

は6員環を挙げることができる。炭素環の環上にはアルキル基などの置換基が1又は2個以上存在していてもよい。 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 として、好ましくは炭素原子数が1～6のアルキル基を挙げることができ、さらに好ましくは炭素原子数が1～3のアルキル基を挙げることができる。

【0016】

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、及び V^{10} はそれぞれ独立に水素原子又は一価の置換基を示す。 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、及び V^{10} が示す置換基の種類は特に限定されず、それらは同一でも異なってもよい。これらの基が示す置換基としては、例えば、 R^1 及び R^2 が示すアルキル基上の置換基として例示したもの（反応性置換基を含む）を用いることができる。

【0017】

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、及び V^{10} のうち隣接する2つの基は互いに連結して飽和又は不飽和の環を形成してもよい。形成される環としては、5～7員環を挙げることができる。不飽和環は縮合芳香族環を形成していてもよい。不飽和環は酸素原子、窒素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいてもよい。形成される環の環上の任意の位置には R^1 及び R^2 でアルキル基上の置換基として例示した置換基、又はアルキル基が1又は2個以上置換していてもよい。

【0018】

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、及び V^{10} の好ましい例としては、例えば、水素原子、炭素原子数が1～6のアルキル基（ R^1 及び R^2 が示すアルキル基上の置換基として例示した置換基（反応性置換基を含む）が任意の位置に置換していてもよい）、炭素原子数が6～20のアリール基（ R^1 及び R^2 が示すアルキル基上の置換基（反応性置換基を含む）として例示した置換基）が任意の位置に置換していてもよい）、ハロゲン原子、炭素原子数が1～10のチオアルキル基、炭素原子数が1～10のアルキルスルホン基、リン酸基、カルボキシ基、スルホ基、炭素原子数が1～10のアルコキシ基、置換アミノ基、イソチオシアナート基、イソシアナート基、サクシンイミジルエステル基、ハロゲン置

換トリアジニル基、ハロゲン置換ピリミジニル基、スルホニルハライド基、 α -ハロアセチル基、マレイミジル基、アジリジニル基などを挙げることができる。

【0019】

さらに好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数が6～20のアリール基（イソチオシアナート基、イソシアナート基、サクシンイミジルエステル基、カルボキシル基、又はスルホ基が置換していてもよい）、スルホ基、炭素原子数が1～10のアルコキシ基（イソチオシアナート基、イソシアナート基、サクシンイミジルエステル基、カルボキシル基、又はスルホ基が置換していてもよい）、炭素原子数が1～10のアルキルチオ基（イソチオシアナート基、イソシアナート基、サクシンイミジルエステル基、カルボキシル基、又はスルホ基が置換していてもよい）、イソチオシアナート基、サクシンイミジルエステル基、スルホニルハライド基、 α -ハロアセチル基、又はマレイミジル基である。

【0020】

L^1 、 L^2 、及び L^3 はそれぞれ独立に置換又は無置換のメチン基を示す。メチン基上の置換基の個数、置換位置、置換基の種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合にはそれらは同一でも異なってもよい。置換基として、例えば、置換又は無置換の炭素原子数が1から15、好ましくは炭素原子数が1～10、特に好ましくは炭素原子数が1～5のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、カルボキシエチル基など）、置換又は無置換の炭素原子数が6～30、好ましくは炭素原子数が6～20、さらに好ましくは炭素原子数が6～15のアリール基（例えば、フェニル基、 o -カルボキシフェニル基など）、置換又は無置換の炭素原子数が3～20、好ましくは炭素原子数が4～15、さらに好ましくは炭素原子数が6～10のヘテロ環基（例えば、N、N-ジメチルバルビツール酸基など）、ハロゲン原子、炭素原子数が1～20、好ましくは1～15、さらに好ましくは1～10のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、炭素原子数が0～20、好ましくは炭素原子数が2～15、さらに好ましくは炭素原子数が4～15のアミノ基（例えば、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、N-メチル-N-フェニルアミノ基、N-メチルピペラジノ基など）、炭素原子数が1～15、好ましくは炭素原子数が1～10、さらに好ましくは炭素

原子数が 1～8 のアルキルチオ基（例えば、メチルチオ基、エチルチオ基など）、炭素原子数が 6～20、好ましくは炭素原子数が 6～18、さらに好ましくは炭素原子数が 6～15 のアリールチオ基（例えば、フェニルチオ基、p-メチルチオ基など）などを挙げることができる。 L^1 、 L^2 、及び L^3 上に置換する 2 つの置換基が互いに結合して環を形成してもよい。例えば、 L^2 、及び L^3 上に置換する 2 つの置換基が互いに結合して炭素原子数が 2 又は 3 のアルキレン鎖となって環を形成してもよい。

【0021】

p は 1、2、又は 3 を示すが、p が 1 又は 2 である場合が好ましい。特に p が 1 の場合、安価なヘリウム-ネオンレーザー励起（励起波長 633 nm）における励起効率が非常に高くなるので、p が 1 の場合が最も好ましい。m、n、s、又は t は 0 又は 1 を示すが、 $m+n=1$ かつ $s+t=1$ の条件を満たす。

【0022】

M は対イオンを示すが、陽イオン又は陰イオンのいずれでもよい。陽イオンは無機陽イオン又は有機陽イオンのいずれでもよく、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン、リチウムイオンなどのアルカリ金属イオン、テトラアルキルアンモニウムイオン、ピリジニウムイオンなどの有機イオンを挙げることができる。陰イオンは無機陰イオン又は有機陰イオンのいずれでもよく、ハロゲン陰イオン（例えば、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオンなど）、置換アリールスルホン酸イオン（例えば、p-トルエンスルホン酸イオン、p-クロロベンゼンスルホン酸イオンなど）、アリールジスルホン酸イオン（例えば、1,3-ベンゼンジスルホン酸イオン、1,5-ナフタレンジスルホン酸イオンなど）、アルキル硫酸イオン（例えば、メチル硫酸イオンなど）、硫酸イオン、チオシアン酸イオン、過塩素酸イオン、テトラフルオロホウ酸イオン、ピクリン酸イオン、酢酸イオン、トリフルオロメタンスルホン酸イオンなどがを挙げることができる。また、M は水素イオンでもよい。好ましい対イオンの例として、例えば、アンモニウムイオン、アルカリ金属イオン、ハロゲン陰イオン、置換アリールスルホン酸イオンなどを挙げることができ、さらに好ましくはアルカリ金属イオン、ハロゲン陰イオン、置換アリールスルホン酸イオンを挙げることができる。

。 q は分子の電荷を中和するのに必要な数を表わすが、式 (I) で表される化合物が分子内対イオンを形成する場合には、 q が 0 となる場合もある。

【 0 0 2 3 】

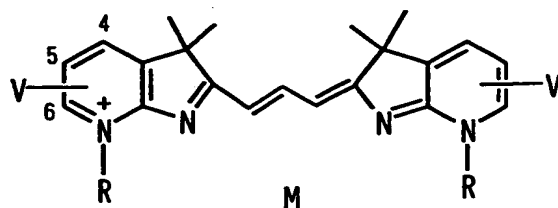
上記一般式 (I) で表される本発明の化合物は水和物又は溶媒和物として存在する場合があるが、これらの物質はいずれも本発明の範囲に包含される。また、本発明の化合物は置換基の種類に応じて 1 以上の不斉炭素を有する場合があるが、光学異性体やジアステレオ異性体などの立体異性体、立体異性体の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

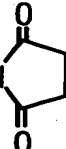

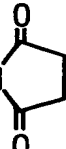
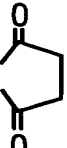
【 0 0 2 4 】

上記一般式 (I) で表される本発明の化合物の好ましい例を以下に示すが、本発明の範囲は下記の具体的化合物に限定されることはない。

【 0 0 2 5 】

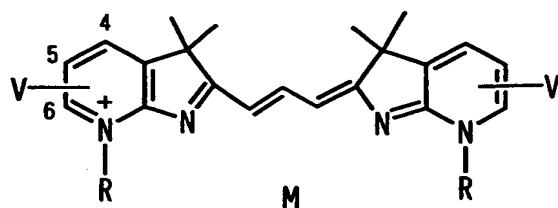
【化 3】



| No. | V | R | M |
|--------|---|---|-----------|
| I - 1 | H | $-(CH_2)_5COO^-$ | Na^+ |
| I - 2 | H | $-CH_2COO^-$ | K^+ |
| I - 3 | H | $-(CH_2)_3COO^-$ | K^+ |
| I - 4 | H | $-(CH_2)_5COON$  | ClO_4^- |
| I - 5 | H | $-(CH_2)_5N=C=S$ | Cl^- |
| I - 6 | 5-Cl | $-(CH_2)_5COO^-$ | Na^+ |
| I - 7 | 5-Cl | $-(CH_2)_5COON$  | ClO_4^- |
| I - 8 | 5-Cl | $-(CH_2)_5C(=O)CH_2I$ | ClO_4^- |
| I - 9 | 5-SCH ₃ | $-(CH_2)_5COO^-$ | K^+ |
| I - 10 | 5-SCH ₃ | $-(CH_2)_5COON$  | ClO_4^- |
| I - 11 | 5-S(CH ₂) ₅ COO ⁻ | $-CH_3$ | Na^+ |
| I - 12 | 5-S(CH ₂) ₅ COON  | $-(CH_2)_3SO_3^-$ | K^+ |

【0 0 2 6】

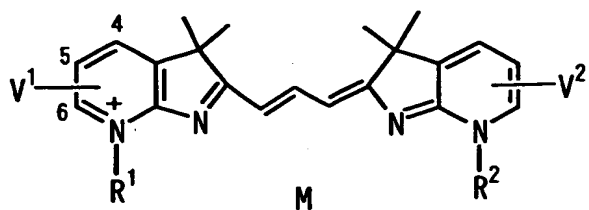
【化 4】

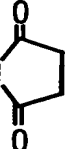
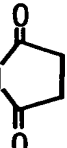


| No. | V | R | M |
|--------|-----------------------------------|---------------------|------------------|
| I - 13 | 5-OCH ₃ | $-(CH_2)_5COO^-$ | $HN^+(C_2H_5)_3$ |
| I - 14 | 5-O $-(CH_2)_5COO^-$ | $-CH_3$ | Na^+ |
| I - 15 | 5-O $-(CH_2)_5COON$ | $-(CH_2)_4SO_3^-$ | K^+ |
| I - 16 | 5-SO ₂ CH ₃ | $-(CH_2)_5COO^-$ | Na^+ |
| I - 17 | 5-SO ₂ CH ₃ | $-(CH_2)_3COON$ | I^- |
| I - 18 | 5-Ph | $-(CH_2)_4COO^-$ | Na^+ |
| I - 19 | 5-Ph | $-(CH_2)_5COON$ | I^- |
| I - 20 | 5--COOH | $-(CH_2)_3SO_3^-$ | Na^+ |
| I - 21 | 5--SO ₃ ⁻ | $-(CH_2)_5NCS$ | Li^+ |
| I - 22 | 4,5 - benzo | $-(CH_2)_3COO^-$ | H^+ |
| I - 23 | 4,5 - benzo | $-(CH_2)_5NCS$ | Cl^- |
| I - 24 | 5-NCS | $-(CH_2)_4SO_3^-$ | Na^+ |

【0 0 2 7】

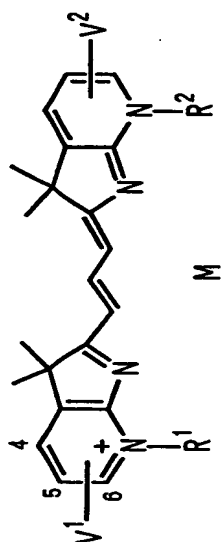
【化 5】

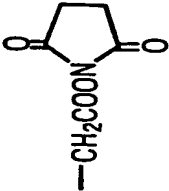


| Na | V¹ | V² | R¹ | R² | M |
|------|----|----|-------------|---|-------|
| II-1 | H | H | CH₃ | -(CH₂)₅COO⁻ | — |
| II-2 | H | H | -(CH₂)₄SO₃⁻ | -(CH₂)₅COO⁻ | Na⁺ |
| II-3 | H | H | -(CH₂)₄SO₃⁻ | -(CH₂)₅COON-  | — |
| II-4 | Cl | Cl | CH₃ | -(CH₂)₅COON-  | ClO₄⁻ |
| II-5 | Cl | Cl | -(CH₂)₃SO₃⁻ | -(CH₂)₅NCS | — |

【0 0 2 8】

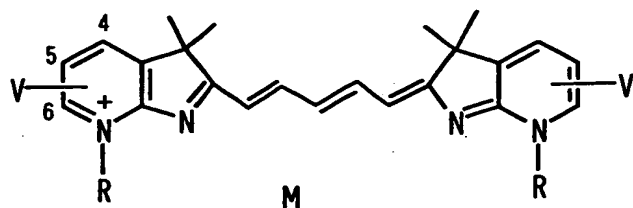
【化 6】



| No. | V ¹ | V ² | R ¹ | R ² | M |
|------|--|--------------------|---|---|-----------------|
| II-6 | 5-S-(CH ₂) ₅ COOH | 5-SCH ₃ | (CH ₂) ₄ -SO ₃ ⁻ | (CH ₂) ₄ -SO ₃ ⁻ | Na ⁺ |
| II-7 | 5-OCH ₃ | 5-OCH ₃ | (CH ₂) ₃ -SO ₃ ⁻ |  | - |
| II-8 | 5-O-(CH ₂) ₅ COON | 5-OCH ₃ | (CH ₂) ₃ -SO ₃ ⁻ | (CH ₂) ₃ -SO ₃ ⁻ | K ⁺ |

【0029】

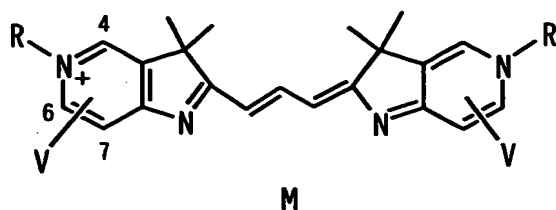
【化 7】


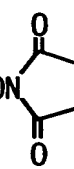


| No. | V | R | M |
|---------|-------------------------|---------------------|-----------|
| III - 1 | H | $-(CH_2)_5COO^-$ | Na^+ |
| III - 2 | H | $-(CH_2)_5COON$ | ClO_4^- |
| III - 3 | 5-Cl | $-(CH_2)_3NCS$ | ClO_4^- |
| III - 4 | 5-Cl | $-(CH_2)_5N$ | I^- |
| III - 5 | 5-O $-(CH_2)_5COON$ | $-(CH_2)_4SO_3^-$ | K^+ |
| III - 6 | 5-S $-(CH_2)_5COON$ | $-CH_3$ | I^- |
| III - 7 | 5- -COOH | $-CH_3$ | ClO_4^- |

【0 0 3 0】

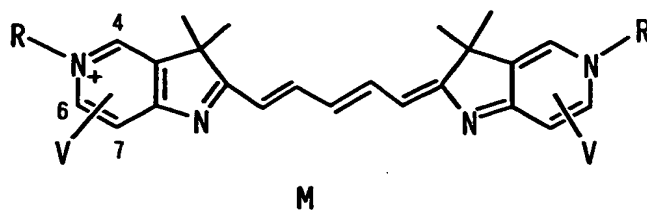
【化 8】

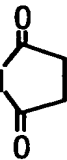



| No. | V | R | M |
|------|-------------------|--|-----------|
| IV-1 | H | $-(CH_2)_5COO^-$ | Na^+ |
| IV-2 | H | $-(CH_2)_5COON$  | ClO_4^- |
| IV-3 | 7-CH ₃ | $-(CH_2)_5COO^-$ | K^+ |
| IV-4 | 7-CH ₃ | $-(CH_2)_5COON$  | ClO_4^- |
| IV-5 | 6,7-benzo | $-(CH_2)_5NCS$ | ClO_4^- |
| IV-6 | 6,7-benzo | $-(CH_2)_5C(=O)CH_2I$ | PF_6^- |

【0031】

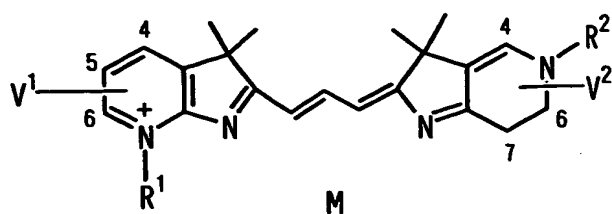
【化 9】

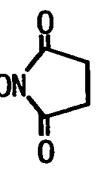
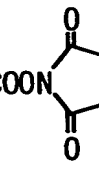


| No. | V | R | M |
|-------|-------------------|--|-----------|
| V - 1 | H | $-(CH_2)_5COO^-$ | Na^+ |
| V - 2 | H | $-(CH_2)_5COON$  | ClO_4^- |
| V - 3 | H | $-(CH_2)_5NCS$ | PF_6^- |
| V - 4 | 7-CH ₃ | $-(CH_2)_5COON$  | ClO_4^- |

【0 0 3 2】

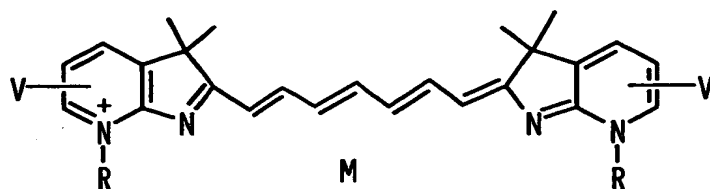
【化 1 0】



| No. | V ¹ | V ² | R ¹ | R ² | M |
|------|----------------------|----------------|--|-------------------|-------------------------------|
| VI-1 | H | H | $-(CH_2)_5COO^-$ | $-(CH_2)_4SO_3^-$ | Na ⁺ |
| VI-2 | H | H | CH ₃ | $-(CH_2)_5COO^-$ | — |
| VI-3 | H | H | $-(CH_2)_5COON$  | $-(CH_2)_4SO_3^-$ | — |
| VI-4 | Cl | H | $-(CH_2)_5COON$  | CH ₃ | ClO ₄ ⁻ |
| VI-5 | Cl | H | $-(CH_2)_4SO_3^-$ | $-(CH_2)_5NCS$ | — |
| VI-6 | 5-O $-(CH_2)_5COO^-$ | H | CH ₃ | $-(CH_2)_4SO_3^-$ | K ⁺ |

【0 0 3 3】

【化 1 1】



| No | V | R | M |
|-------|------|------------------|-----------|
| VII-1 | H | $-(CH_2)_5COO^-$ | Na^+ |
| VII-2 | H | $-(CH_2)_5COON$ | ClO_4^- |
| VII-3 | 5-Cl | $-(CH_2)_5COO^-$ | K^+ |

【0034】

本明細書の実施例に代表的化合物の製造方法を具体的に示したので、当業者は下記の実施例の具体的説明を参照しつつ、原料化合物、反応条件、試薬などを適宜選択し、必要に応じて実施例に記載した方法に修飾ないし改変を加えることによって、上記一般式（I）に包含される任意の化合物を製造することが可能である。もっとも、上記一般式（I）で表される本発明の化合物の製造方法は特に限定されず、いかなる方法により製造したものも本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

【0035】

上記一般式（I）で表される本発明の化合物は、蛍光標識試薬として有用である。本発明の化合物で標識可能な被標識物質は特に限定されず、低分子化合物、高分子化合物、有機化合物、無機化合物、生体物質、天然有機化合物、微生物などいかなる物質を標識の対象とすることが可能である。より具体的には、抗体、タンパク質、ペプチド、酵素基質、ホルモン、リンフォカイン、代謝産物、レセプター、抗原、ハプテン、レクチン、アビジン、ストレプトアビジン、トキシン、炭水化物、多糖類、核酸、デオキシ核酸、誘導核酸、誘導デオキシ核酸、DNA

フラグメント、RNAフラグメント、誘導DNAフラグメント、誘導RNAフラグメント、天然薬物、ウイルス粒子、バクテリア粒子、ウイルス成分、イースト成分、血液細胞、血液細胞成分、バクテリア、バクテリア成分、天然又は非天然脂質、合成薬物、毒薬、環境汚染物質、重合体、重合体粒子、ガラス粒子、プラスチック粒子、重合体膜などを被標識物質として挙げるができる。

【0036】

これらのうち、好ましい被標識物質は、抗体、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、ホルモン、糖類、脂質、ビタミン、アルカロイド、抗生物質などである。タンパク質又はペプチドの具体例としては、例えば、IgG、IgA、IgM、IgD、IgE等の免疫グロブリン、種々のタンパク質や白血球の膜抗原に対するモノクローナル抗体、パーオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ等の酵素を挙げることができ、ヌクレオチドの具体例としては、例えば、DNA、RNA、合成オリゴヌクレオチド、合成ポリヌクレオチド、ATP、CTP、GTP、TTP、UTP、dATP、dCTP、dGTP、dTTP、dUTP、ddATP、ddCTP、ddGTP、ddTTP、ddUTP、又はこれらの誘導体などを挙げるができる。糖類の具体例としては、例えば、グリコーゲン、デンプン、マンナン等の多糖類のほか、オリゴ糖やグルコース、マンノース等の単糖類などを挙げることができ、脂質としては、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、脂肪、脂肪酸などを挙げるができる。ホルモンとしては、例えば、インシュリン、成長ホルモン、上皮細胞成長因子、オキシトシン、バソプレッシン、セクレチン等のペプチド性ホルモン、アンドロゲン、エストロゲン等のステロイドホルモン、アドレナリン、ノルアドレナリン等のカテコールアミン類などを挙げることができ、ビタミンとしては、例えば、ビタミンA、ビタミンB（B1、B2、B6、B12など）、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビオチン、葉酸などを挙げるができる。アルカロイドとしては、例えば、アヘンアルカロイド、アトロピン等のトロパンアルカロイド、ピンブラスチン等のインドールアルカロイド、オウレン等のイソキノリンアルカロイドなどを挙げることができ、抗生物質としてはペニシリン、セファロsporin、カナマイシン、エリスロマイシンなどを挙げるができる。これらの被標識物質のうち、診断用に用いることができる物質（本明細書において「診

断用物質」という。例えば、抗体、蛋白質、ペプチドなど）は好ましい被標識物質である。

【0037】

被標識物質に蛍光標識試薬を導入するための手法は種々知られており、本発明の化合物を蛍光標識試薬として用いる場合には、当業者に利用可能な手段を適宜選択して利用することが可能である。例えば、被標識物質中のアミノ基、水酸基などの官能基と本発明の化合物中のカルボキシル基、活性エステル基等の反応性置換基をイオン結合的又は共有結合的に直接結合させるか、あるいは被標識物質の一部にリンカーを導入するなどの化学修飾を行った後に本発明の化合物を反応させればよい。反応後の標識物質は、クロマトグラフィー、電気泳動、再結晶などの汎用の分離技術により精製することができる。

【0038】

本発明の化合物をDNA解析に用いる場合には、例えば、ルース（Jerry L. Ruth, DNA, 3, 123 (1984)）に記載の方法でプローブ又はプライマーに本発明の化合物を取り込ませることができる。タンパク等の親水性多官能基高分子と反応性置換基（例えば、活性エステル、イソチオシアナート、ヨードアセチルなど）を有する色素化合物と反応させて標識する方法は、例えば、米国特許第5569587号明細書に記載された方法に順じて容易に行うことができる。活性エステル化されていないカルボキシル基を有する色素は、例えば、特開平6-222059号公報に記載された方法に順じて標識することができる。

【0039】

また、例えば本発明の化合物で抗腫瘍抗体を標識し、標識された抗体を組織や臓器に接触させることによって、癌細胞又は癌組織の存在を証明することができる。診断には、組織切片などをパラフィン法などの適宜の方法で固定化して顕微鏡下に観察してもよいが、内視鏡を用いて生体組織を免疫化学的に染色して観察することもできる。また、最近、近赤外線蛍光物質を用いた蛍光イメージング法が種々提案されており（例えば、特開平9-309845号公報；J. Neur surg., 87, pp.738-745, 1997；医用電子と生体工学, 34, pp.316-322, 1996など）、本発明の化合物は、蛍光イメージング手法を用いた診断薬として利用が可能である

【0040】

本発明の化合物により標識された診断用物質（例えば標識化抗体など）を診断用の医薬として用いる場合には、1種又は2種以上の製剤用添加物を用いて医薬用組成物の形態として調製することが好ましい。例えば、緩衝剤、溶解補助剤、pH調節剤、賦形剤、防腐剤など適宜の製剤用添加物を用いて、固形剤又は溶液剤などの形態の医薬組成物を調製することができる。診断又は治療に適する医薬組成物の形態及びその製造方法は、当業者が適宜選択可能である。

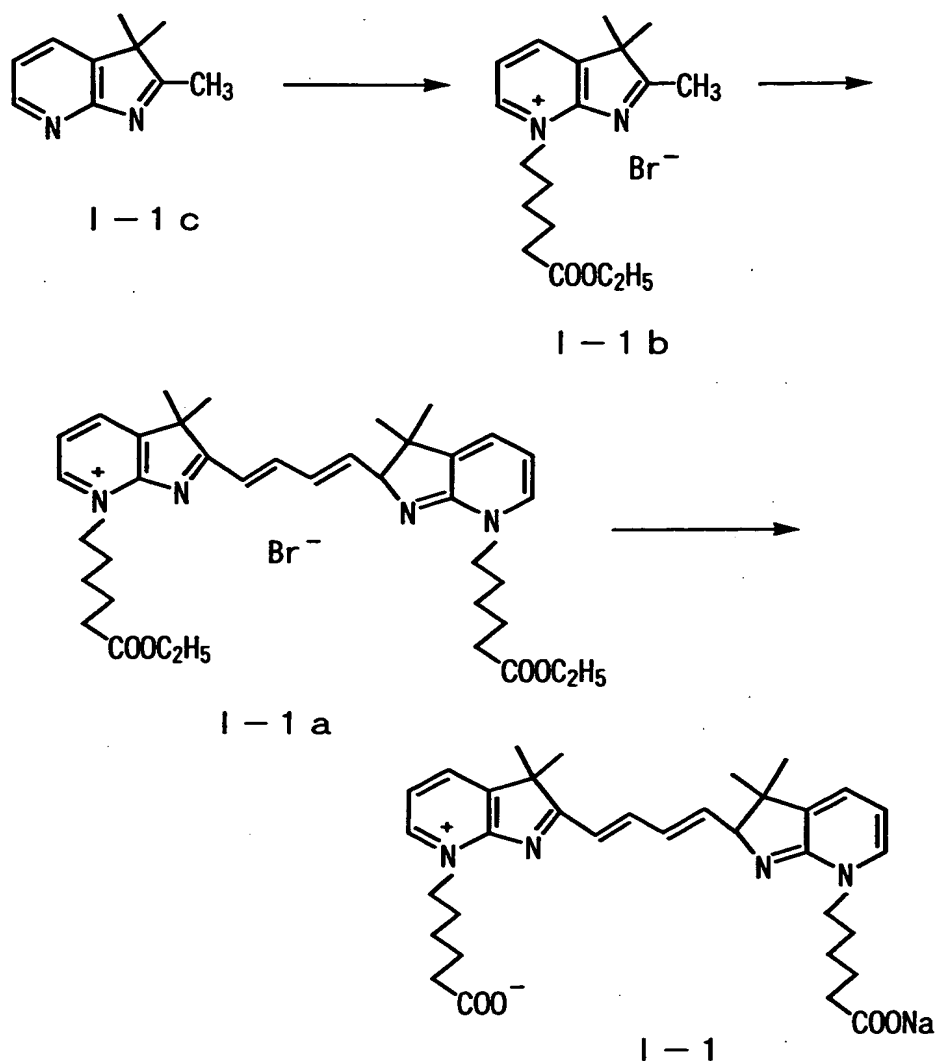
【0041】

【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、実施例中の化合物番号は、上記に好ましい化合物として示した化合物の番号に対応している。

例1：化合物I-1の合成

【化 1 2】



(化合物I-1 b の合成)

化合物I-1 c (2.6 g, 16.2 mmol)をアセトン(10 ml)に溶解し、6-ブロモヘキサン酸エチル(3.6 g, 16.2 mmol)を加えて5時間加熱還流を行った。本反応では目的部位の以外のヘテロ環窒素原子(インドール環部分)へのアルキル化も進行するが、反応液に反応後酢酸エチル(50 ml)とヘキサン(50 ml)を加えて生じるオイル成分をデカンテーションにより分離させ、該オイルに酢酸エチル(10 ml)とイソプロピルアルコール(5 ml)を加えて30分加熱還流を行うことにより目的とするピリジン環窒素4級化生成物である化合物I-1 bのみを結晶化させることができた。

収量：4.0 g、収率：65%

mass(posi):337

【 0 0 4 2 】

(化合物I-1aの合成)

化合物I-1b (4.0 g, 10.4 mmol)をピリジン(5 ml)、酢酸(2 ml)の混合溶媒に溶解させ、オルトギ酸トリエチル(2 ml)とトリエチルアミン(0.5 ml)を加えて140℃にて1時間反応を行った。反応液に酢酸エチル(50 ml)とヘキサン(50 ml)を加えると化合物I-1bを含む固体が析出した。これを濾過して取り出し精製せずに次の反応に用いた。

mass(posi):615

【 0 0 4 3 】

(化合物I-1の合成)

前記未精製の化合物I-1a全量をメタノール(10 ml)と水(10 ml)に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加えて室温で30分間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)を加えた後、メタノールを減圧濃縮すると化合物I-1の粗結晶が析出した。粗結晶をゲル濾過 (SEPHADEX LH-20) により脱塩し、化合物I-1を得た。

収量: 1.5 g、収率: 50% (I-1bより)

¹H-NMR(DMSO-d₆)、δ; 8.90(t,1H), 8.08(d,2H), 7.80(d,2H), 6.98(t,2H), 6.00(d,2H), 4.42(t,4H), 2.13(t,4H), 1.78(m,4H), 1.58(m,4H), 1.37(s,12H), 1.12(m,4H)

吸収極大 (メタノール) : 609 nm

分子吸光係数: 120000

【 0 0 4 4 】

例 2 : 化合物I-4の合成

化合物I-1(0.8 g, 1.4 mmol)をDMF(15 ml)に溶解させ、ピリジン(1 ml)とN,N'-ジスクシンイミジルカーボネート(1.1 g)を加えて40℃で4時間反応させた。反応液にヘキサン(50 ml)を加えて生じるオイルをデカンテーションにより分離した。オイルをアセトニトリル(5 ml)に溶解しテトラブチルアンモニウムパークロレートを追加すると化合物I-4の結晶が析出した。

収量 : 0.9 g、収率 : 74%

mass(posi) : 753

吸収極大 (メタノール) : 609 nm

分子吸光係数 : 120000

【 0 0 4 5 】

例 3 : 化合物 III-1 の合成

化合物 I-1 b (3.8 g, 10 mmol) を DMF (20 ml) に溶解し、3-アニリノ-アクリルアルデヒドフェニルイミン (1.1 g, 5 mmol) とトリエチルアミン (2 ml) および無水酢酸 (0.5 ml) を加え、60℃ で 2 時間反応させた。反応液にエーテル (100 ml) を加えると結晶が析出した。その結晶全量をメタノール (30 ml) と水 (30 ml) に溶解し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて 0℃ で 1 時間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml) を加えた後メタノールを減圧濃縮すると化合物 III-1 の粗結晶が析出した。粗結晶をゲル濾過 (SEPHADEX LH-20) により脱塩し、化合物 III-1 を得た。

収量 : 1.7 g、収率 : 55%

mass(nega) : 583

吸収極大 (メタノール) : 709 nm

分子吸光係数 : 160000

【 0 0 4 6 】

例 4 : 化合物 III-2 の合成

III-1 (0.6 g, 1 mmol) を DMF (10 ml) に溶解させ、ピリジン (1 ml) と N,N'-ジスクシンイミジルカーボネート (1.0 g) を加えて 40℃ で 4 時間反応させた。反応液にヘキサン (50 ml) を加えると生じるオイルをデカンテーションにより分離した。オイルをアセトニトリル (5 ml) に溶解しテトラブチルアンモニウムパークロレートを添加すると化合物 III-4 の結晶が析出した。

収量 : 0.67 g、収率 : 75%

mass(posi) : 796

吸収極大 (メタノール) : 709 nm

分子吸光係数 : 160000

【0047】

例5：化合物IV-1の合成

5-アザ-2,3,3-トリメチルインドレニン(1.6 g, 10 mmol)をトルエン(5 ml)に溶解し、6-ブロモヘキサン酸エチル(2.2 g, 10 mmol)を加えて100℃にて5時間反応を行った。トルエンを減圧濃縮した後残査を酢酸エチルで洗浄した。該残査にオルトギ酸トリエチル(3 ml)、トリエチルアミン(1 ml)、N,N-ジメチルアセトアミド(15 ml)を加え、150℃にて45分間色素化反応を行った。反応液にジエチルエーテル(100 ml)を加え、分離したオイルをアルミナカラムで精製し、化合物IV-1のエチルエステル体(1.4 g)を得た。次にエチルエステル体をメタノール(30 ml)と水(30 ml)に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加えて室温で30分間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 ml)を加えた後、メタノールを減圧濃縮すると化合物VI-1の粗結晶が析出した。粗結晶をゲル濾過(SEPHADEX LH-20)により脱塩し、化合物VI-1を得た。

mass(nega) : 557

吸収極大(メタノール) : 718 nm

分子吸光係数 : 130000

【0048】

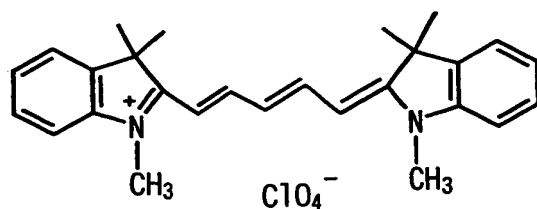
例6：蛍光強度の比較

本発明の化合物の励起波長と蛍光強度を従来の色素(色素1)と比較した。溶媒はメタノールを用い、色素濃度は $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ とした。結果を第1表に示す。表から明らかなように、本発明の化合物は安価なヘリウム-ネオンレーザー光源を用いた励起(633 nm)に適しており、かつ蛍光強度が従来の色素よりも強かった。

【0049】

【化13】

色素1



【0 0 5 0】

【表 1】

第 1 表

| 色素 | λ max(nm) | Ex(nm) | Em(nm) | 蛍光強度 |
|--------|-------------------|--------|--------|------|
| 色素 1 | 641 | 643 | 660 | 200 |
| I - 1 | 609 | 612 | 627 | 680 |
| I - 6 | 621 | 625 | 639 | 683 |
| I - 9 | 630 | 634 | 648 | 505 |
| IV - 1 | 618 | 622 | 637 | 680 |

【0 0 5 1】

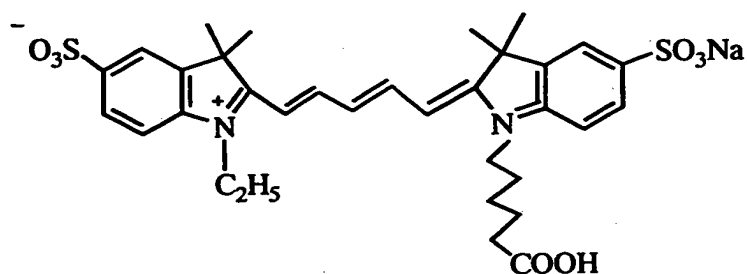
例 7 : 保存安定性の評価

0.5 Mのチャーチリン酸、1 mMのEDTA、7%のSDSを含むHbd Buffer 59 40 μ lに色素のDMSO溶液（濃度 $1.0 \times 10^{-3} \text{M}$ ）60 μ l添加し、色素濃度を $1.0 \times 10^{-5} \text{M}$ となる溶液を調製した。この時の pH は7.2であった。これは色素で標識したDNAをハイブリダイズさせる条件をシミュレートしたものである。この色素溶液を65℃で5日保存したときの色素吸収の残存率を従来色素（色素 2）と比較した。結果を第 2 表に示す。表から明らかなように、本発明の化合物はハイブリダイゼーション系に適用できるに十分な安定性を有していることがわかる。

【0 0 5 2】

【化 14】

色素2



【0053】

【表 2】

第 2 表

| 色素 | 残存率 (%) |
|------|---------|
| 色素 2 | 94 |
| I-1 | 99 |
| I-6 | 99 |
| I-9 | 98 |
| IV-1 | 99 |

【0054】

例 8：凝集性の評価

本発明の化合物を 50 mM TrisHCl 緩衝液 (pH8.0)、4×SSC (67 mM NaCl/67 mM クエン酸ナトリウム)、1 M チャーチリン酸緩衝液 (0.5 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$, pH7.2) および 1 M 塩化ナトリウム水溶液に溶解して吸収スペクトルの形状を評価したところ、具体例に記載の色素はいずれも有機溶媒中のモノメリックなスペクトル形状と同一であり、通常のシアニン色素で観測される凝集は全く起こっていないことを確認した。これまでにインドレニンシアニンの末端ヘテロ環にスルホ基を導入すると凝集が抑制されることが知られているが、スルホ基の導入は合成時の溶

媒が制限されたり合成反応後の後処理が煩雑になる。本発明の化合物ではこのようなスルホ基を導入することなく凝集を抑制することができることが明らかになった。

【 0 0 5 5 】

【発明の効果】

本発明の化合物は、安価なヘリウム－ネオンレーザー光源を用いた励起（633 nm）に適し、蛍光強度が従来色素よりも強いという特徴があり、蛍光標識試薬として有用である。特に、溶液安定性が良好で、高塩濃度水性媒体中でも凝集しないという優れた特徴を有しているので、例えば医療診断の分野で広く利用することができる。

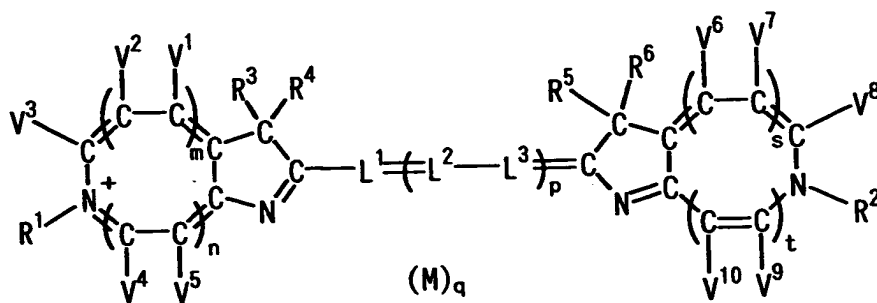
【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 一般式 (R^1 及び R^2 はアルキル基を示し; R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 はアルキル基を示すが、 R^3 と R^4 、及び/又は R^5 と R^6 は互いに結合してそれらが結合する炭素原子とともに飽和の炭素環を形成してもよく; V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、及び V^{10} は水素原子又は一価の置換基を示し、これらのうちの隣接する 2 個の基は互いに結合して環を形成してもよく; L^1 、 L^2 、及び L^3 は置換又は無置換のメチン基を示し; m 、 n 、 s 、及び t は 0 又は 1 を示し、ただし $m+n=1$ かつ $s+t=1$ であり; p は 1、2、又は 3 を示し; M は対イオンを示し; q は分子の電荷を中和するのに必要な数を示す) で表わされるアザメチン化合物。

【化 1】

一般式 (1)



【効果】 安価なヘリウム-ネオンレーザー光源を用いた励起 (633 nm) に適し、蛍光強度が従来の色素よりも強いという特徴があり、蛍光標識試薬として有用である。

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

| | |
|----------|-----------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月14日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 神奈川県南足柄市中沼210番地 |
| 氏 名 | 富士写真フイルム株式会社 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)